

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS F JAPAN

(11) Publication number: **57118588 A**(43) Date of publication of application: **23.07.82**

(51) Int. Cl.

C07D501/20
// A61K 31/545
(21) Application number: **56188406**(22) Date of filing: **26.11.81**(62) Division of application: **51013892**(71) Applicant: **TOYAMA CHEM CO LTD**
 (72) Inventor:
SAIKAWA ISAMU
TAKANO SHUNTARO
YOSHIDA CHOSAKU
TAKASHIMA OKUTA
MOMOI KAISHU
KURODA SEIETSU
KOMATSU MIWAKO
YASUDA TAKASHI
KODAMA HIROSHI
(54) **NOVEL CEPHALOSPORIN**

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R is an amino acid residue; R¹ is H, a group for forming a protecting group, etc.; m is 2; R² and R³ are linked to the same carbon atom, and R^{2m} and R^{3m} are H or alkyl; A is H or alkyl, alkenyl, etc. which may have a substituent group; Y is O or S; R⁴ is H, halogen, OH, cyano, etc.).

EXAMPLE:

7-[D(-)-α-(4-Methyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)phenylacetamido]-

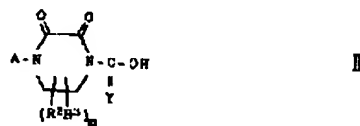
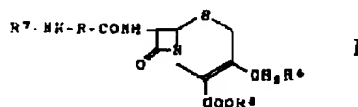
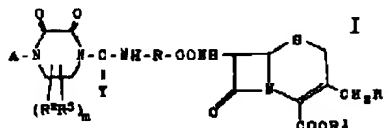
3-[5-(2-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxylic acid.

USE: An antimicrobial agent, having a wide antimicrobial spectrum, and effective against *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, myxomycetes and further drug-resistant germs.

PROCESS: A compound expressed by formula II (R⁷ is H, silyl, etc. R⁸ is H, a group for forming a protecting groups, etc.) is reacted with a reactive derivative of a

compound expressed by formula III to give the aimed compound expressed by formula I.

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio



⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—118588

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 501/20
// A 61 K 31/545

識別記号
ADZ

庁内整理番号
7169—4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)7月23日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 40 頁)

⑮ 新規セファロsporin類

⑯ 特 願 昭56—188406

⑰ 出 願 昭51(1976)2月13日

特許法第30条第1項適用

(1) 1975年11月11日オランダ王国特許公開第
7505375号公報にて公開

⑱ 特 願 昭51—13992の分割

⑲ 発 明 者 才川勇

富山市牛島新町1—1

⑳ 発 明 者 高野俊太郎

富山市下奥井1—6—30

㉑ 発 明 者 吉田長作

高岡市熊野町5—27

㉒ 発 明 者 高島億太

松戸市常盤平2—28—6

㉓ 発 明 者 桃井海秀

新湊市本町1—1—28

㉔ 発 明 者 黒田誠悦

富山市道正83

㉕ 発 明 者 小松美和子

富山県婦負郡婦中町青島71

㉖ 出 願 人 富山化学工業株式会社

東京都新宿区西新宿3丁目2番
5号

㉗ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外2名
最終頁に続く

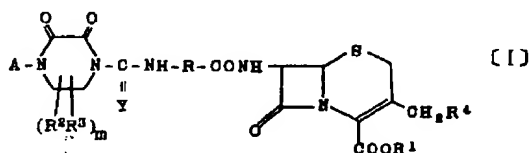
明 細 書

1. 発明の名称

新規セファロsporin類

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



〔式中、Rはアミノ酸残基を、R¹は水素原子、
保護形成基または塩形成陽イオンを、mは2を、
R²およびR³はおのこの同一の炭素原子に結合し、
m個のR²およびR³は同一かまたは異なつて、お
のこの水素原子またはアルキル基を、Aは水素原
子、置換基を有するかまたは有しないアルキル、
アルケニル、シクロアルキル、アリール、アル
キル、アシルオキシアルキルまたはカルバモ
イル基を、Yは酸素原子または硫黄原子を、R⁴は
水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ

基、アジド基、第四級アンモニウム基または酸素
原子、窒素原子もしくは硫黄原子を介して結合す
る有機基を示す〕

で表わされる化合物。

2. Aが置換基を有するかもしくは有しないアル
キル基、R²およびR³が水素原子またはアルキル
基、Rが-OH-（ただし、R⁵は置換基を有するか
もしくは有しないフェニル基を示す）、Yが酸素
原子、並びにR⁴が置換基を有するかもしくは有
しない（1, 2, 3, 4-テトラゾリル）チオまた
は（1, 3, 4-チアジアゾリル）チオ基であ
る特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 7-〔D(+)-α-(4-メチル-2, 3-ジ
オキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェ
ニルアセトアミド〕-3-〔5-(2-メチル-
1, 3, 4-チアジアゾリル)チオメチル〕-Δ⁸
-セフェム-4-カルボン酸またはその非毒性塩
である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4. 7-〔D(+)-α-(4-エチル-2, 3-ジ
オキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p

-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6. 7-[D(-)- α -(4-*n*-ブチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-

1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-*p*-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

10. 7-[D(-)- α -(4-*n*-プロピル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

11. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

12. 7-[D(-)- α -(4-イソプロピル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

13. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

14. 7-[D(-)- α -(4-*n*-プロピル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル]

- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

15. 7-[D(-)- α -(4-*n*-ブチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

16. 7-[D(-)- α -(4-フェニル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

17. 7-[D(-)- α -(4-エチル-6-メチル-2,3-ジオキサ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項

記載の化合物。

18. 7 - [D(-) - α - (4 - ジメチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
19. 7 - [D(-) - α - (4 - フェニル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
20. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (1 , 3 , 4 - テリアゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
21. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジ

ム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

25. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
26. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (ピリジル - 1 - オキシド) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
27. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸ベタインである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

オキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (1 - メチル - 1 , 3 , 4 - トリアゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

22. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) プロピオンアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
23. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
24. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエ
28. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸ベタインである特許請求の範囲第1項記載の化合物。
29. 7 - [D(-) - α - (4 - ロ - オクチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
30. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - (5 - 1 , 2 , 3 - トリアゾリル) チオメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
31. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - p - ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - [5 -

(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

32. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-エチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

33. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-ロ-ブチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

34. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-メトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩

である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

38. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

39. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

40. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

35. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-エチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

36. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-ロ-ブチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

37. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-(2-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩

41. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸または、その非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

42. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシ- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

43. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

44. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジ

オキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

45. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

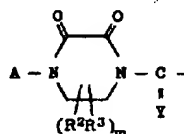
この発明は、新規セフアロスポリン類およびその非毒性塩に関する。

本発明の化合物はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌、肺炎桿菌ならびに変形菌に対し有効な抗菌活性を有し、また薬剤耐性菌が産生する β -ラクタマーゼに対して安定な性質を有し、現在临床上問題とされている薬剤耐性菌に対しても有

効な抗菌活性を発揮する毎の特徴を有するので、人ならびに動物の上記病原菌による感染症に対する治療薬として極めて有効である。

従来、7-アシルアミノセフアロスポラン酸(セフアロスポリン)のアシル基の α -位にアミノ基を有するものはグラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても抗菌活性を示すことが知られている。しかしながらこれらは临床上重篤な感染症の原因として知られている緑膿菌や変形菌に対して有効な抗菌活性を発揮しないこと、また薬剤耐性菌が産生する β -ラクタマーゼに対して不安定であり現在临床上問題とされている薬剤耐性菌に対しても有効な抗菌活性を示さない欠点を有している。

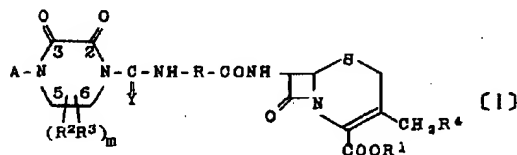
そこで本発明者らは上記の欠点を有さないセフアロスポリン類を得るべく種々研究した結果、次の基



[A, Y, R^2 , R^3 および m は後述する]

をセフアロスポリン類のアシル基のアミノ基に結合せしめることにより得られる新規な[1]式の化合物およびそれらの非毒性塩がその目的を十分満たし、極めて価値ある治療効果のあることを見出し、本発明を完成したものである。

本発明の化合物は、次の一般式[1]で示されるセフアロスポリン類である。



[式中 R はアミノ酸残基を、 R^1 は水素原子、保護形成基または塩形成陽イオンを、m は 2 を、 R^2 および R^3 はおのこの同一の炭素原子に結合し、m 個の R^2 および R^3 は同一かまたは異なつて、おのこの水素原子またはアルキル基を、A は水素原子、置換基を有するかまたは有しないアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルア

ルキル、アシルオキシアルキルまたはカルバモイル基を、Y は酸素原子または硫黄原子を、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アジド基、第四級アンモニウム基または酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子を介して結合する有機基を示す]

本発明の一般式[1]において R は、アミノ基の残基を示すが、そのアミノ酸の残基としては種々の脂肪族、芳香脂肪族、芳香族、脂環族、複素環化合物から導かれるアミノ酸の残基があげられ、カルボキシル基に対し、 α 、 β または γ など任意の位置にアミノ基を有するアミノ酸の残基が含まれる。この好ましい R としては、 α -アミノ酸の

残基であり、具体的に $\begin{matrix} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{matrix}$ で表わされる。

R^5 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルオクチル等のアルキル基；シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル基；シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のシクロアルケニル基；

シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；ベンジル、フェネチル等のアルキル基；フェノキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ基；メチルチオメチル、エチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル等のアルキルチオアルキル基；フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、インドリル、インダゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル等分子中に異種原子B、OまたはNを任意に有する複素環式基であり、また上記R⁵であらわされる各基は、たとえばハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルキルスルホニルアミノ基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

アルキル基；フェナシル基；メトキシメチル等のアルキルオキシアルキル基；ピペリジノエチル、4-メチルピペリジノエチル、モルホリノエチル、ピロリジノエチル等の複素環式アミノアルキル基など。

(2) 生体内において酵素により容易に脱離するエステル形成基、たとえば、ジバロイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；フタライド基；インダニル基など。

また、塩形成陽イオンとしては、従来ペニシリンまたはセファロsporin系化合物の分野で知られているものがあげられ、特に非毒性塩類を形成するものが好ましい。具体的にはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N-ジベンジリエチレンジアミン等の含窒素有機塩基との塩等があげられる。

■ 側のR²およびR³は同一または異なつて水素

R⁴は水素原子を示し、またR⁵とR⁶が隣接する炭素原子と共にシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル環；シクロペンタニル、シクロヘキサニル等のシクロアルケニル環；シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル環を形成していてもよい。

またR¹は水素原子、保護形成基または塩形成陽イオンであり、保護形成基としては従来ペニシリンおよびセファロsporin系化合物の分野で通常使用されているものがあげられる。たとえば

(1) 接触還元、化学的還元またはその他の緩和な条件下で脱離する性質を有するエステル形成基、たとえばトルエンスルホニルエチル等のアリールスルホニルアルキル基；ベンジル、4-ニトロベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、3, 5-ジ(tert.-ブチル)-4-ヒドロキシベンジル等のアルアルキル基；ベンゾイルオキシメチル、アルカノイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；tert.-ブチル、トリクロルエチル等の

原子；メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等のアルキル基；Aは水素原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基；ビニル、プロペニル、ブテニル等のアルケニル基；シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；ベンジル、フェネチル等のアルアルキル基；アセチルオキシエチル、ジバロイルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；カルバモイル、N-アルキルアミノカルボニル(メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル等)、N-アリールアミノカルボニル(フェニルアミノカルボニル等)、N, N-ジアルキルアミノカルボニル(N, N-ジメチルアミノカルボニル、N, N-ジエチルアミノカルボニル等)、複素環式アミノカルボニル(ピ

ロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル等)等のカルバモイル基を示す。

上記Aで表わされる各基はさらにたとえハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基(ジアルキルアミノ、複素環式アミノ等)、カルボキシル基、アシル基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

また、R⁴の第四級アンモニウム基としては、ピリジニウム、キノリニウム、イソキノリニウム、ピリミジニウム等があげられる。

またR⁴のO、NまたはBを介して結合する有機基としては、メトオキシ、エトオキシ、プロポオキシ等のアルキルオキシ基；フェノオキシ、ナフトオキシ等のアリールオキシ基；ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等のアルアルキルオキシ基；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ペンツイルオキシ、ナフトイルオキシ、シクロペンタンカルボニルオキシ、シクロヘキサ

ンカルボニルオキシ、フロイルオキシ、セノイルオキシ等のアシルオキシ基；カルバモイルオキシ、N-メチルアミノカルボニルオキシ、N、N-ジメチルアミノカルボニルオキシ、N-アセチルアミノカルボニルオキシ、フェニルアミノカルボニルオキシ、ベンジルアミノカルボニルオキシ、シクロヘキシルアミノカルボニルオキシ等のカルバモイルオキシ基；グアニジノ、N-メチルグアニジノ等のグアニジノ基；アミノ、N-アルキルアミノ(N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ等)、N、N-ジアルキルアミノ(N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N、N-ジブチルアミノ等)、複素環式アミノ(ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ等)等のアミノ基；メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のアルキルチオ基；フェニルチオ、(1-または2-)ナフチルチオ等のアリールチオ基；ベンジルチオ、フェネチルチオ等のアルアルキルチオ基；アセチルチオ、プロピオニ

ルチオ、ブチリルチオ、ペンツイルチオ、(1-または2-)ナフトイルチオ、シクロペンタンカルボニルチオ、シクロヘキサンカルボニルチオ、フロイルチオ、セノイルチオ、イソチアゾールカルボニルチオ、イソオキサゾールカルボニルチオ、チアジアゾールカルボニルチオ、トリアゾールカルボニルチオ等のアシルチオ基；チオカルバモイルチオ、N-メチルチオカルバモイルチオ、N、N-ジエチルチオカルバモイルチオ、1-ピペリジノチオカルボニルチオ、1-モルホリノチオカルボニルチオ、4-メチル-1-ピペラジノチオカルボニルチオ等のチオカルバモイルチオ基；メトオキシチオカルボニルチオ、エトオキシチオカルボニルチオ、プロポオキシチオカルボニルチオ、ブトオキシチオカルボニルチオ等のアルキルオキシチオ等のアルキルオキシチオカルボニルチオ基；フェノオキシチオカルボニルチオ等のアリールオキシカルボニルチオ基；シクロヘキシルオキシチオカルボニルチオ等のシクロアルキルオキシチオカルボニルチオ基；アミジノチオ、N-メチルア

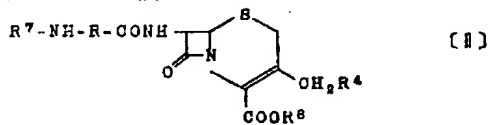
ミジノチオ、N、N-ジメチルアミジノチオ等のアミジノチオ基；オキサゾリルチオ、チアゾリルチオ、イソオキサゾリルチオ、イソチアゾリルチオ、イミダゾリルチオ、ピラゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラジニルチオ、ピリミジニルチオ、ピリダジニルチオ、キノリルチオ、イソキノリルチオ、キナゾリルチオ、インドリルチオ、インダゾリルチオ、オキサジアゾリルチオ、チアジアゾリルチオ、トリアゾリルチオ、テトラゾリルチオ、トリアジニルチオ、ペンズイミダゾリルチオ、ペンズオキサゾリルチオ、ペンズチオゾリルチオ、トリアゾロピリジルチオ、プリニルチオ、ピリジン-N-オキサイド-2-イルチオ、ピリダジン-N-オキサイド-6-イルチオ等の異環原子O、BまたはNを任意に含有する複素環チオ基を示す。

上記R⁴で表わされる各基はさらにたとえハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシルアミノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

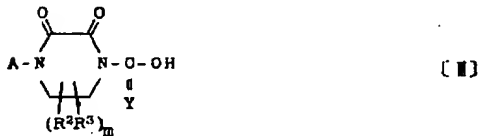
本発明の化合物である上記化合物〔I〕は光学異性体を有し、D-体、L-体、ラセミ体のいずれも本発明に含まれる。

次に本発明の化合物〔I〕は、次に示す製法(1)(2)および(3)の方法によつて製造される。

製法(1)：一般式



で示される化合物〔II〕と、一般式



で示される化合物〔III〕の $-COOH$ 基〔以下(チオ)カルボキシル基という〕における反応性誘導体とを反応させて〔I〕の化合物を得る方法。

製法(2)：一般式

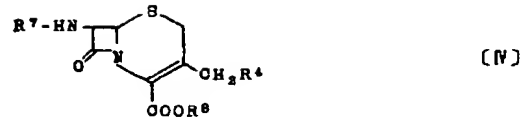


で示される化合物〔VII〕または三級塩基とを反応させて〔I〕の化合物を得る方法。

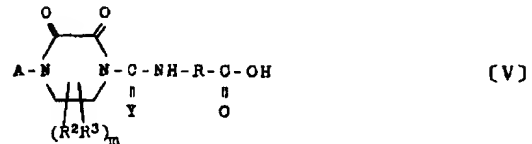
上記〔I〕～〔VII〕式において R 、 R^2 、 R^3 、 m 、 A および Y は前記した意味を有し、 R^7 は水素原子またはシリル基、リン基を示し、 R^8 は水素原子、保護形成基または塩形成基イオンを示す。ここでいう保護形成基としては、前記したもののほか、シリル基、リン基またはスズ基が用いられ、シリル基、リン基、スズ基は従来ペニシリンまたはセファロスポリンの分野においてアミノ基またはカルボキシル基の保護基として通常使用されているものがあげられ、たとえば、

$(CH_3)_3Si-$ 、 $[O^+P-]$ 、 $(O_2R_9)_3Sn-$ 等があげられる。また塩形成基イオンとしては前記非毒性塩のほかにトリメチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等があげられる。

また、化合物〔VI〕は製法(1)および(2)の方法

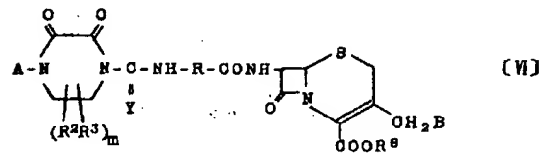


で示される化合物〔V〕と、一般式



で示される化合物〔V〕またはその $-COOH$ 基〔以下カルボキシル基という〕における反応性誘導体とを反応させて〔I〕の化合物を得る方法。

製法(3)：一般式



で示されるセファロスポリン類と、一般式

によつて得られる本発明の化合物〔I〕の一部の化合物であり、従つて製法(3)は化合物〔I〕のある化合物を原料として、その他の化合物〔I〕を製造する方法である。

B は求核試薬により容易に置きかえられる置換基を示し、たとえば塩素、臭素等のハロゲン原子；ホルミルオキシ、アセトオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ピバロイルオキシ等の低級アルカノイルオキシ基；ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のアリールカルボニルオキシ基；チオベンゾイルオキシ、チオナフトイルオキシ等のアリールチオカルボニルオキシ基；ベンゾイルチオ、ナフトイルチオ等のアリールカルボニルチオ基；チオベンゾイルチオ、チオナフトイルチオ等のアリールチオカルボニルチオ基；カルバモイルオキシ基；チオカルバモイルオキシ基；ピリジン-N-オキサイド-2-イル基；ピリダジン-N-オキサイド-6-イル基があげられる。

上記 B で表わされる各基は、さらにたとえばハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ

基、アルキルチオ基、アシル基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

〔Ⅶ〕式中、 R^2 はシアノ、アジドまたは O 、 N または S を介して結合する有機基を示し、この有機基は R^1 と同一のものを示す。

M は、水素原子あるいはアルカリ金属、アルカリ土類金属を示す。

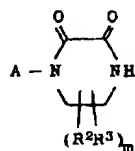
また、製造法(3)で使用される三級塩基としては、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリミジン等があげられる。この三級塩基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル、カルバモイル基等で置換されていてもよい。

化合物〔Ⅱ〕としては、 D -体、 L -体またはラセミ体のいずれをももちいることができる。

また、化合物〔Ⅱ〕の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体としては、一般に酸アミド化合物の合成反応に用いられているカルボン酸の反応性誘導体が適用される。たとえば酸ハライド、酸アジド、酸シアナイド、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等があげられる。特に酸クロ

ライド、酸プロマイド等の酸ハライド、またはシアノメチルエステル、トリクロルメチルエステル等の活性エステルが好ましい。

化合物〔Ⅱ〕の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体は公知の方法に準じて合成されるジケトピペラジン類〔Ⅷ〕に

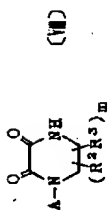


〔Ⅷ〕

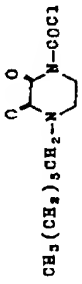
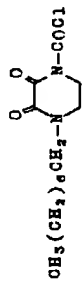
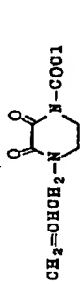
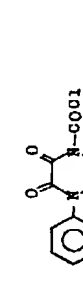
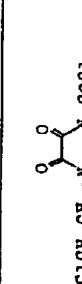
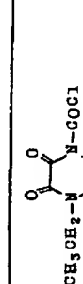
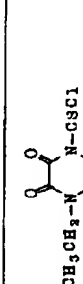
〔 A 、 R^2 、 R^3 および m は前記したものを示す。〕ホスゲン、チオホスゲン、クロルギ酸、トリクロルメチルエステル等を作用させることにより容易に得ることができる。

具体的に化合物〔Ⅷ〕および〔Ⅱ〕の反応性誘導体としては、たとえば次のものがあげられるが、これに限定されるものでないことはいうまでもない。

表 1



化 合 物	融点 (再結晶後)	IR (cm^{-1})
	158 °C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1695, 1660 ν_{NH} 3220
	油 状 物	$\nu_{C=O}$ 1730-1650 ν_{NH} 3300-3200
	124 °C (C ₆ H ₆)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3250
	98-100 °C (C ₆ H ₆)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3200, 3100
	111-113 °C (CCl ₄)	$\nu_{C=O}$ 1695, 1670 ν_{NH} 3240, 3150
	166-167 °C (C ₆ H ₆)	$\nu_{C=O}$ 1650 ν_{NH} 3300-3200
	104-106 °C (IPB)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
	111-115 °C (IPB)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100

	油 状 物	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640
	油 状 物	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640
	結 晶	$\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1660-1620
	結 晶	$\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1720-1650
	油 状 物	$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720, 1680
	m.p. 65-70 °C (分解)	$\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1680
	m.p. 100-101 °C (分解)	$\nu_{\text{C=O}}$ 1725, 1675

注: $\text{Et}_2\text{O} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
 $\text{AcOEt} = \text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

また一般式(V)で示される化合物は、たとえば反応に不活性な溶媒中脱炭酸剤の存在下に、一般式



式中Rは前記した意味を有する。

で示されるアミノ酸(II)をD-体、L-体またはラセミ体のいずれも使用することができる。)のアルカリ金属、アルカリ土類金属、または含塩素有機塩基との塩と、一般式(III)で示される化合物の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体とを反応させることによつて容易に得ることができ、D-体、L-体またはラセミ体いずれをも使用される。好ましいものとしては、たとえば次のものがあげられるが、これに限定されるものでないことはいうまでもない。

α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-アセトキシエチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-n-プロピル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-n-ブチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-イソプロピル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-n-ペンチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-n-ヘキシル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-n-ヘプチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-n-オクチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-アリル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニル酢酸

α -(4-フェニル-2,3-ジオキソ-1-

ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸

α -(4- β -クロロエチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸

α -(4-メチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフエニル酢酸

α -(4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフエニル酢酸

α -(6-メチル-4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸

α -(4, 6-ジメチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸

α -(4-エチル-2, 3-ジオキソ-ピペラジノチオカルボニルアミノ)フエニル酢酸

α -(4-メチル-2, 3-ジオキソ-ピペラジノカルボニルアミノ)-1, 4-シクロヘキサジエニル酢酸

ソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸

また一般式(V)で示される化合物のカルボキシ基における反応性誘導体としては、一般に酸アミドの合成反応で用いられているカルボン酸の反応性誘導体が適用される。

たとえば、酸ハライド、酸無水物、有機または無機酸との混合酸無水物、活性酸アミド、酸シアナイド、活性エステル等があげられる。特に酸塩化物、混合酸無水物、活性酸アミドが好ましい。混合酸無水物としては、たとえば置換酢酸、アルキル炭酸、アリール炭酸、アルアルキル炭酸との混合酸無水物があげられる。活性エステルとしては、たとえばシアノメチルエステル、置換フエニルエステル、置換ベンジルエステル、置換チエニルエステル等があげられる。また活性酸アミドとしては、たとえばN-アシルサツカリン、N-アシルイミダゾール、N-アシルベンゾイルアミド、N, N-ジシクロヘキシル-N-アシル尿素、N-アシルスルホンアミド等があげられる。

α -(4-エチル-2, 3-ジオキソ-ピペラジノカルボニルアミノ)-1, 4-シクロヘキサジエニル酢酸

α -(4-n-プロピル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-1, 4-シクロヘキサジエニル酢酸

α -(4-n-ブチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-1, 4-シクロヘキサジエニル酢酸

α -(4-メチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸

α -(4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸

α -(4-n-プロピル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸

α -(4-n-ブチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸

α -(4-ピロリジノエチル-2, 3-ジオキ

次に製法(1)、(2)および(3)の実施態様を説明する。製法(1)および(2)はほぼ同様の条件で実施できる。すなわち、化合物(I)もしくは化合物(II)を反応に不活性な溶媒、たとえば水、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン等の1種または2種以上の混合溶媒に溶解または懸濁させ、これに化合物(II)の反応性誘導体もしくは化合物(V)または化合物(V)のカルボキシ基における反応性誘導体を塩基の存在下または不存在下に-60~80℃好ましくは-40~30℃で反応させる。反応時間は一般に5分~5時間で十分である。

ここで用いられる塩基としては、水酸化アルカリ、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリまたは酢酸アルカリ等の無機塩基、またはトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、

N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ルチジン、コリジン等の第3級アミンあるいはジシクロヘキシルアミン、ジエチルアミン等の第2級アミンがあげられる。

製法(2)の反応で、化合物(V)もしくはその塩を原料として使用する際は、たとえばN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N、N'-ジエチルカルボジイミド、N、N'-カルボニル(2-メチルイミダゾール)、亜リン酸トリアルキルエステル、ポリリン酸エチルエステル、オキシン塩化リン、三塩化リン、2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホラン、オキサゾリルクロリド、ジメチルクロロホルミニウムクロリド、ジメチルエトキシホルミニウムクロリド等のとき脱水縮合剤の存在下に行うことができる。

また製法(3)は次の方法によつて実施される。(VI)式中Bがピリジン-N-オキサイド-2-イル基またはピリダジン-N-オキサイド-6-イル基を示す化合物以外の場合は、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル、メトオキシエタノール、ジメトオキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等の1種または2種以上の混合溶媒中、化合物(VI)と化合物(VII)または第3級塩基とを反応させる。

上記反応は特に水などの極性の強い溶媒中で実施するのが好ましく、その場合、反応溶媒のpH値は2~10、特に4~8に保つことが有利であり、リン酸ナトリウムのような緩衝剤を添加して所望のpH値に調整して反応させることができる。反応条件は特に限定されないが、通常30~70℃に加熱して数時間ないしは数十時間かけて反応を行う。

また(VI)式中Bがピリジン-N-オキサイド-2-イル基またはピリダジン-N-オキサイド-6-イル基の場合は、上記溶媒中、化合物(VI)と化合物(VII)または第3級塩基とを塩化第二銅の存在下に反応させる。この場合、塩化第二銅の使用量は化合物(VI)に対して等モル以上使用するのが好ましい。

しかし、製法(1)、(2)および(3)の反応条件は上記記載事項に限定されるものではなく、反応試剤の種類によつて適宜選択し得る。

また、(I)式中、 R^1 が塩形成陽イオンで示される非毒性塩は(I)式中、 R^1 が水素原子または保護形成基を有する化合物より常法に従つて容易に得られる。

次に、本発明化合物の代表的なものについての薬理学的性質を示す。

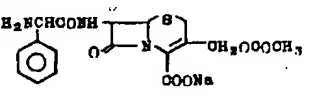
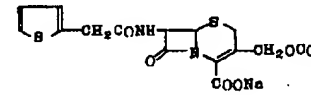
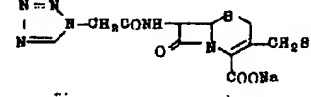
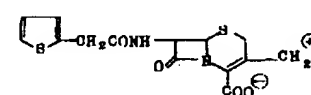
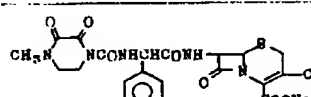
(1) 標準菌に対する抗菌活性

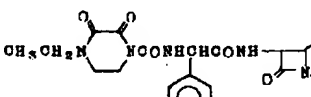
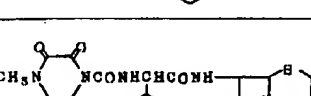

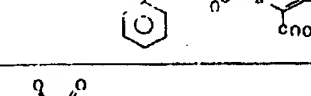
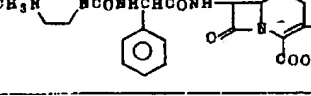
最少発育阻止濃度(MIC): 日本化学療法学会((CHEMOTHERAPY)、Vol 16、98~99(1968))にもとづいて、Heart Infusion broth(栄研化学社製)で37℃、20時間培養した菌液をHeart Infusion agar培地(栄研化学

社製)に接種し、37℃、20時間培養後、菌の発育の有無を観察し、菌の発育が阻止された最少濃度をもつてMIC(mcg/ml)とした。但し、接種菌量は 10^4 個/プレート(10^6 個/ml)とした。

その結果は表3の如くである。

以下余白

番号 化合物	化 合 物	<i>Staphylo- coccus aureus</i> 209p	<i>Escherichia coli</i> NHE1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> I.P.O	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i> 3627
対 照	 (セファログリン ナトリウム)	<1.57	<1.57	>200	<1.57	100
	 (セファロチン ナトリウム)	<1.57	<1.57	>200	<1.57	100
	 (セフ アザリン ナトリウム)	<1.57	<1.57	>200	1.57	200
	 (セファロジン)	<1.57	>3.13	200	3.13	200
1		0.79	<0.1	25	3.13	3.13

2		<0.79	<0.79	25	3.13	3.13
3		0.79	<0.1	50	1.57	3.13
4		<0.79	<0.79	25	<0.79	1.57
5		0.79	<0.1	25	1.57	3.13
6		3.13	0.79	25	3.13	3.13

7		<0.79	<0.79	25	0.79	<1.57
8		6.25	<0.79	100	3.13	12.5
9		1.57	<0.79	12.5	<0.79	1.57
10		<0.79	<0.79	12.5	<0.4	<0.79
11		<0.79	1.57	100	1.56	<0.79

12		<0.79	<0.79	50	1.56	<0.79
13		<1.57	<0.1	6.25	<0.1	0.4
14		1.57	<0.4	50	0.79	3.13
15		<1.57	<1.57	12.5	<1.57	<1.57
16		<1.57	<1.57	25	<1.57	<1.57

(50)

(2) 臨床分離菌に対する抗菌活性

最少発育阻止濃度 (MIC) は、(I)と同様にして測定した。その結果は表4の如くである。

以下余白

表 4 - 1

化合物		Staphylococcus aureus									
		MB 8619	MB 8588	MB 8713	MB 8596	MB 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
対照	セフトラジンナトリウム	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13	25
	セフトロチンナトリウム	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	1.56
	セフトリジンナトリウム	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.78	<0.4	<0.4	<0.4	0.78
	セフトロジン	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.78
化合物 No. 1		0.78	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	50
" 2		1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13	50
" 3		0.78	1.56	1.56	0.78	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	12.5
" 4		0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	12.5
" 9		0.78	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	6.25	0.78
" 10		0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	0.78	3.13	0.78

表 4 - 2

化 合 物		Escherichia coli								
		GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4
対 照	セフアログリシンナトリウム	3.13	1.56	3.13	12.5	25	1.56	1.56	25	12.5
	セフアロチンナトリウム	12.5	6.25	12.5	25	50	6.25	6.25	100	25
	セフアザリンナトリウム	1.56	1.56	1.56	6.25	25	1.56	1.56	>200	3.13
	セフアロリジン	3.13	3.13	3.13	50	100	3.13	3.13	200	6.25
化 合 物 No. 1		6.25	6.25	12.5	100	>200	6.25	12.5	200	25
2		3.13	3.13	6.25	50	200	3.13	6.25	100	6.25
3		6.25	6.25	6.25	25	200	6.25	12.5	200	12.5
4		3.13	3.13	12.5	25	100	3.13	6.25	50	6.25
13			0.1	0.2	1.56			0.39		0.39
14			0.39	0.39	6.25			0.78	12.5	0.78
15			0.78	0.78	12.5			3.13	50	1.56

表 4 - 3

化 合 物		Pseudomonas aeruginosa									
		GM 1035	GM 376	GM 82	GM 221	GM 1091	GM 2565	GM 2987	GM 163	GM 244	GM 383
対 照	セフアログリシンナトリウム	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	セフアロチンナトリウム	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	セフアザリンナトリウム	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	セフアロリジン	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
化 合 物 No. 1		200	50	50	12.5	50	100	50	50	50	50
" 2		100	12.5	25	6.25	25	50	25	25	25	12.5
" 3		200	100	100	50	100	100	50	50	100	100
" 4		100	50	50	25	50	50	25	25	50	25
" 9		50	12.5	6.25	3.13	12.5	50	12.5	12.5	25	12.5
" 10		50	12.5	12.5	6.25	12.5	50	12.5	12.5	25	25
" 13		25	6.25	6.25	6.25	6.25	25	-	-	12.5	12.5
" 14		25	12.5	25	12.5	12.5	50	-	-	12.5	12.5
" 15		25	12.5	12.5	6.25	12.5	50	-	-	25	25

化合物		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		B-1	B-2	B-3	B-4	N 4117	GN 4081	B 917
対 照	セフアログリシンナトリウム	>200	>200	>200	>200	3.13	3.13	1.56
	セフアロチンナトリウム	>200	>200	>200	>200	6.25	12.5	3.13
	セフアゾリンナトリウム	>200	>200	>200	>200	3.13	3.13	1.56
	セフアロリジン	>200	>200	>200	>200	12.5	12.5	3.13
化 合 物 № 1		200	100	100	100	25	25	6.25
" 2		50	50	50	50	12.5	12.5	6.25
" 3		200	200	200	200	25	12.5	6.25
" 4		100	100	100	100	6.25	6.25	3.13
" 9		25	25	25	25	-	-	1.56
" 10		25	25	25	25	-	-	0.78

表 4 - 5

化合物	化合物 №	Protons			
		mirabilis	morganii	vulgaris	retigeri
セフアログリシンナトリウム		3.13	1.56	50	50
化 合 物 № 1	1	3.13	3.13	1.56	6.25
" 2	2	1.56	1.56	0.8	3.13
" 3	3	6.25	3.13	3.13	6.25
" 4	4	3.13	3.13	1.56	3.13

表 3、4 より明らかな如く、本発明の化合物はアシル基の α -アミノ基が遊離の状態である化合物、すなわち対照のセフアログリシンに比して、一段と広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌および変形菌に対して優れた抗菌活性を有していること、また、耐性菌に対しても優れた抗菌活性を発揮していることが理解できる。

本発明のセフアロスポリン類は一般に低毒性である。

本発明の化合物は遊離の酸の形で投与されてもよいが、非毒性塩の形あるいは生理学的に許容され得るエステルで投与されてもよい。また生理学的に許容されないエステルについては当該分野で知られている通常の方法に従つてエステル残基を脱離せしめて遊離の酸あるいは非毒性塩の形として通常実用に供される。

これらは、ペニシリンおよびセフアロスポリン系医薬品に通常適用されている生理学的形態、たとえば錠剤、カプセル、シラップ剤あるいは注射のごとき形態で経口的に、あるいは非経口的に人

次に実施例をあげて説明する。

7-〔D(-)-α-アミノフェニルアセトアミド〕
-3-メチル-Δ⁵-セフェム-4-カルボン酸
の1水化物4.0gを80%含水テトラヒドロフラン60mlに懸濁させ、攪拌しながらトリエチルアミンを滴下してpHを8.0~8.5に調整する。この溶液を0℃に冷却し、この溶液に4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライドの結晶2.5gを10分間を要して添加する。その間トリエチルアミンを滴下して反応溶液のpHを7.5~8.0に保つ。さらにpHを7.5~8.0に保ちつつ0~5℃で15分間反応させる。反応後、ジエチルエーテル60mlおよび水70mlを加え攪拌後水層を分取する。得られた水層を酢酸エチル30mlで洗浄後0~5℃に冷却し、希塩酸を加えてpHを1.5に調整し、析出する白色結晶をろ取し、十分水洗後、乾燥すれば融点185~186℃(分解)を示す7-〔D(-)-α-(4-メチル-

2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルア
ミノ)フエニルアセトアミド]-3-メチル- Δ^3 -
セフェム-4-カルボン酸の白色結晶 4.7 g
(収率 86%)を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 ~ 1760 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1720 ~ 1660 (-CON<, -COOH)
NMR(d_6 -DMSO) τ 值: 0.1 (1 H, d), 0.56 (1 H, d), 2.62 (5 H, s), 4.26 ~ 4.37 (2 H, dd), 5.05 (1 H, d), 6.1 (2 H, bs), 6.47 (2 H, bs), 6.63 (2 H, s), 7.05 (3 H, s), 8.02 (3 H, s)

4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライドの代りに表5に示す式(Ⅲ)の化合物の反応性誘導体を用いて、上記と同様の操作を行えば、表5に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造はIRとNMRによつて確認した。

以下余白

性	式Ⅱの化合物の反応誘導体	目的化合物
	<chem>CC1CCN(CC1)C(=O)OCCl</chem>	<chem>CC1CCN(CC1)C(=O)OCCc2ccccc2C(=O)OCCc3ccccc3C(=O)OCCc4ccccc4C(=O)OCC</chem> D(-)- <chem>CC(C)CCN(CC(C)CC)C(=O)OCCc1ccccc1C(=O)OCCc2ccccc2C(=O)OCCc3ccccc3C(=O)OCC</chem> 融点(分解) 168℃、収率 80%
	<chem>CC(C)CCN(CC(C)CC)C(=O)OCCl</chem>	<chem>CC(C)CCN(CC(C)CC)C(=O)OCCc1ccccc1C(=O)OCCc2ccccc2C(=O)OCCc3ccccc3C(=O)OCC</chem> D(-)- <chem>CC(C)CCN(CC(C)CC)C(=O)OCCc1ccccc1C(=O)OCCc2ccccc2C(=O)OCCc3ccccc3C(=O)OCC</chem> 融点(分解) 160℃、収率 80.5%
	<chem>CC(C)CCN(CC(C)CC)C(=O)OCCl</chem>	<chem>CC(C)CCN(CC(C)CC)C(=O)OCCc1ccccc1C(=O)OCCc2ccccc2C(=O)OCCc3ccccc3C(=O)OCC</chem> 融点(分解) 150℃、収率 76%

(1) 1-ノロペンチル-2,3-ジオキソピペラジン0.92gを攪拌下無水ジオキサン15mlに溶解させ、これにトリエチルアミン1.1mlおよびトリメチルシリルクロライド1.08gを加える。ついで室温で20時間攪拌したのち生成したトリエチルアミンの塩酸塩を伊別し、伊液を0.6gのホスゲンを含む無水テトラヒドロフラン10mlの溶液中へ0~5℃で滴下する。ついで5~10℃で30分間、室温で2時間反応させたのち減圧下に溶媒を留去すると淡黄色の4-ノロペンチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライドの油状物1.21gを得る。

IR(film) cm^{-1} 1790, 1720 ~ 1765

(2) 7-(D(-)- α -アミノフェニルアセトアミド)-3-メチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボンの1水化物1.70gを80%含水テトラヒドロフラン50mlに懸濁させ、これに攪拌しながら

トリエチルアミンを加えて溶解させ、pH 8.0～8.5に調整する。この溶液を0～5℃に冷却し、4-ノペンテル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライド1.21gを含む無水テトラヒドロフラン溶液7mlを滴下する。

その間トリエチルアミンを加えてpHを7.5～8.0に保つ。さらにpHを7.5～8.0に保ちつつ、同温度で1時間、5～10℃に昇温して2時間反応させる。反応後、減圧下にテトラヒドロフランを留去し、残留物を水20mlを加えて溶解させ、酢酸エチル20mlで2回洗浄する。再び水層に酢酸エチル40mlを加え氷冷下ゆすり希塩酸を加えpHを1.5に調整し、酢酸エチル層を分取する。酢酸エチル層を2回水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩0.75gを含む酢酸エチル溶液10mlを0～5℃で滴下し、析出する白色結晶をろ取し、酢酸エチル、ついでジエチルエーテルで洗浄すれば融点164～166℃(分解)を示す7-(D)-α-(4-ノペンテル-2,3-ジオキソ

-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)-3-メチル-Δ⁵-セファム-4-カルボン酸のナトリウム塩1.95g(収率75%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: ν_{C=O} 1750(ラクタム), 1720～1660(-COOH), 1590(-COO⁻)

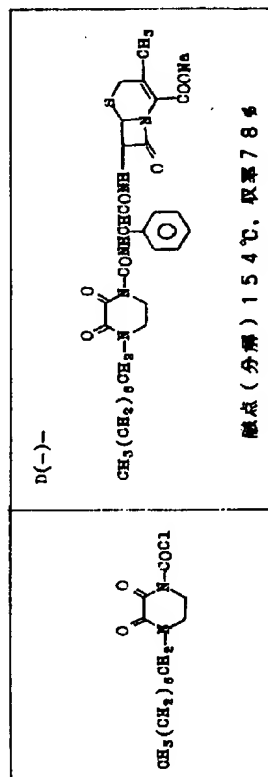
NMR(δ₆-DMSO+D₂O)τ値:

2.58(5H, s), 4.33(1H, s), 4.49(1H, d), 5.17(1H, d), 6.10(2H, br), 6.42～6.87(6H, m), 8.09(3H, s), 8.60～8.90(6H, br), 9.12(3H, t)

4-ノペンテル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライドの代わりに表6に示す式(II)の化合物の反応性誘導体を用いて上記と同様の操作を行えば、表6に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造はIRとNMRによつて確認した。

表 6

式(II)化合物の反応性誘導体	目的化合物
	 融点(分解)160℃、収率77.7%
	 融点(分解)158℃、収率78%



(65)

実施例 3

実施例 1 と同様の操作を行つて 7-(D(-)- α -アミノフェニルアセトアミド)-3-メチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボン酸メトキシメチルエステルの塩酸塩 1.5 g と 4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライドから融点 146~148°C (分解) を示す 7-(D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)-3-メチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボン酸メトキシメチルエステル 1.6 g (収率 86%) を得る。

実施例 4

7-(D(-)- α -アミノフェニルアセトアミド)-3-アセトキシメチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボン酸 0.20 g を無水クロロホルム 15 ml に懸濁させ、これにトリエチルアミン 0.17 ml を加え溶解させる。この溶液を 0°C に冷却し 4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライド 0.11 g を加えたのち室温まで昇温

し 2 時間反応させる。次に反応液を減圧乾固し残留物に水 15 ml を加えて溶解させこの溶液を酢酸エチル 10 ml で洗浄する。再び水層に酢酸エチル 20 ml を加え氷冷下 2 N 塩酸を加えて pH を 1.5 に調整する。次いで酢酸エチル層を分取し水、飽和食塩水で順次洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去すれば融点 175°C (分解) を示す 7-(D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)-3-アセトキシメチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボン酸の白色結晶 0.22 g (収率 76%) を得る。

IR(KBr) cm^{-1} :

$\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (ラクタム) 1720~1650
($-\text{CON}-$, $-\text{COOH}$)

NMR(d_6 -DMSO) τ 値 ;

0.23 (1H, d), 0.63 (1H, d),
2.66 (5H, s), 4.32 (1H, q),
4.43 (1H, d), 5.05 (1H, d),
5.21 (2H, q), 6.15 (2H, dd),

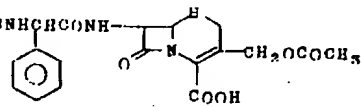
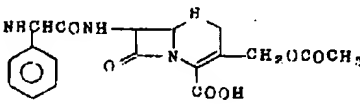
6.40 (2H, dd), 6.57 (2H, dd),
7.0 (3H, s), 8.0 (3H, s)

これを、含水アセトンから再結晶すれば融点 198~200°C (分解) を示す白色結晶を得る。

4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライドの代りに表 7 に示す式 (III) の化合物の反応性誘導体を用いて上記と同様の操作を行えば、表 7 に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造は IR と NMR によつて確認した。

以下余白

式(Ⅲ)の化合物の反応性誘導体	目的化合物
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-COCl} \end{array}$	<p>D(-)-</p> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-CO-NH-CH(Ph)-CH(CHOH)-CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-COOCH}_3 \end{array} \end{array}$ <p>融点(分解) 150℃, 収率 83.4%</p>
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-COOH} \end{array}$	<p>D(-)-</p> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-CO-NH-CH(Ph)-CH(CHOH)-CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-COOCH}_3 \end{array} \end{array}$ <p>融点(分解) 165℃, 収率 83%</p>
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-COCl} \end{array}$	<p>D(-)-</p> $(\text{CH}_3)_2\text{CH-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-CO-NH-CH(Ph)-CH(CHOH)-CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-COOCH}_3 \end{array} \end{array}$ <p>融点(分解) 146℃, 収率 82%</p>

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{-NCSCl}$	<p>D(-)-</p> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{-CSNHCH(CO)NH-}$  <p>融点(分解) 112℃, 収率 9.5%</p>
$\text{CH}_3\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{-NCSCl}$	<p>D(-)-</p> $\text{CH}_3\text{-N}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{-CSNHCH(CO)NH-}$  <p>融点(分解) 134℃, 収率 90.2%</p>

実施例 5

- (1) D(-)-フェニルグリシンナトリウム塩 28.2 g を水 150 ml に溶解させ、酢酸エチル 200 ml およびトリエチルアミン 18.2 g を加えて 0℃ に冷却しこれに攪拌下 4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライド 34.3 g を 15 分を要して加える。ついで 5~10℃ で 15 分間反応させたのち水層を分取し氷冷下 2N-塩酸を加えて pH を 0.5 に調整する。析出する結晶をろ取し水洗後乾燥すれば融点 195℃ (分解) を示す D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸の白色結晶 4.2 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹ :

ν_{C=O} 1700, 1660 (-CON<, -COOH)

NMR(d₆-DMSO) τ 値 :

0.1 (1H, d) 2.65 (5H, s) 4.60
(1H, d) 6.10 (2H, bs) 6.50
(2H, bs) 7.0 (3H, s)

層を分取し水、飽和食塩水で順次洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去すれば融点 160℃ (分解) を示す 7-(D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)-3-(5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)-チオメチル)-Δ³-セフェム-4-カルボン酸の淡黄色結晶 0.58 g (収率 91%) を得る。

IR(KBr)cm⁻¹ :

ν_{C=O} 1780 (ラクタム) 1650~1720
(-CON<, -COOH)

NMR (d₆-DMSO) τ 値 :

0.2 (1H, d) 0.6 (1H, d) 2.60
(5H, s) 4.35 (1H, q) 4.40
(1H, d) 5.0 (1H, d) 5.70 (2
H, q) 6.10 (2H, bs) 6.25~
6.55 (2H, 2H, bs) 7.0 (3H, s)
7.30 (3H, s)

D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ

- (2) 上記(1)で得られた D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸 0.31 g を無水塩化メチレン 15 ml に懸濁しこれに N-メチルモルホリン 0.11 g を加え溶解させる。次にこの溶液を -20℃ に冷却しクロル炭酸エチル 0.13 g を含む無水塩化メチレン 3 ml を加えたのち -10~-20℃ で 60 分間反応させる。ついでこれに、7-アミノ-3-(5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)-チオメチル)-Δ³-セフェム-4-カルボン酸 0.41 g をメタノール 5 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.50 ml を加えて溶解させた溶液を、滴下する。滴下後 -50~-30℃ で 30 分間、-30~-20℃ で 60 分間、-20~0℃ で 60 分間、ついで室温で 30 分間反応させたのち反応液を減圧下濃縮する。残留物を水 10 ml に溶解し酢酸エチル 5 ml で洗浄したのち再び酢酸エチル 15 ml を加え氷冷下 2N-塩酸を加えて pH 1.5 に調整する。ついで不溶物をろ別し酢酸エチル

-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸の代りに表 8 に示す式(V)の化合物を用いて、上記と同様に操作すれば表 8 に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造は IR と NMR によつて確認した。

以下余白

表 8

式(V)の化合物	目的化合物
<p>D(-)-</p> <chem>CCCN1C(=O)C(=O)N(C1)C(=O)NCC(=O)O</chem>	<p>D(-)-</p> <chem>CCCN1C(=O)C(=O)N(C1)C(=O)NCC(=O)NCC2C(=O)N(C(=O)O)C=C2C3=NC(=C(C=C3)N)C</chem> <p>融点(分解)150℃、収率91%</p>
<p>D(-)-</p> <chem>CCCCN1C(=O)C(=O)N(C1)C(=O)NCC(=O)O</chem>	<p>D(-)-</p> <chem>CCCCN1C(=O)C(=O)N(C1)C(=O)NCC(=O)NCC2C(=O)N(C(=O)O)C=C2C3=NC(=C(C=C3)N)C</chem> <p>融点(分解)147℃、収率85.4%</p>
<p>D(-)-</p> <chem>CC(CO)CCN1C(=O)C(=O)N(C1)C(=O)NCC(=O)O</chem>	<p>D(-)-</p> <chem>CC(CO)CCN1C(=O)C(=O)N(C1)C(=O)NCC(=O)NCC2C(=O)N(C(=O)O)C=C2C3=NC(=C(C=C3)N)C</chem> <p>融点(分解)144℃、収率84.3%</p>

<p>D(-)-</p> <chem>c1ccc(cc1)N2C(=O)C(=O)N(C2)C(=O)NCC(=O)O</chem>	<p>D(-)-</p> <chem>c1ccc(cc1)N2C(=O)C(=O)N(C2)C(=O)NCC(=O)NCC3C(=O)N(C(=O)O)C=C3C4=NC(=C(C=C4)N)C</chem> <p>融点(分解)167℃、収率93%</p>
--	--

実施例6

D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸 0.3 g と、7-アミノ-3-(5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒリル)-チオメチル)- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.33 g を用いて、実施例5と同様の操作を行えば融点 161 ~ 163 °C (分解) を示す 7-(D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)-3-(5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒリル)-チオメチル)- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.5 g (収率 76%) を得る。

IR (nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775 (ラクタム)

1720 - 1660 ($-\text{CON}-$, $-\text{COOH}$)

NMR (d_6 -DMSO) τ 値:

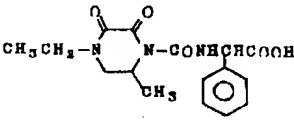
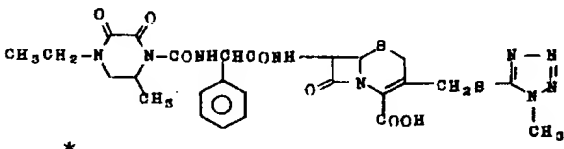
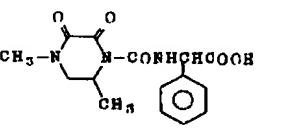
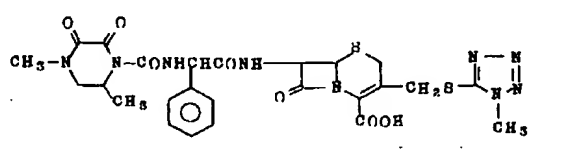
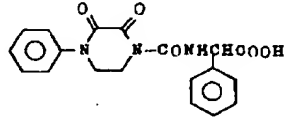
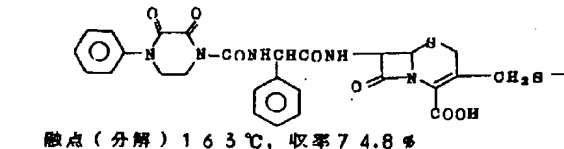
0.02 (1H, d), 0.34 (1H, d),
2.48 (5H, s), 4.17 (1H, q),
4.26 (1H, d), 4.92 (1H, d),
5.66 (2H, s), 6.01 (5H, s),

6.35 (4H, s), 7.0 (3H, s)

D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸の代りに、表9に示す式(V)の化合物を用いて上記と同様の操作を行えば表9に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物はIRとNMRによつて確認した。

以下空白

表 9

式(V)の化合物	目的化合物
D(-)- 	D(-)-  * 融点(分解) 170 °C, 収率 63.6%
D(-)- 	D(-)-  融点(分解) 173 °C, 収率 68%
D(-)- 	D(-)-  融点(分解) 163 °C, 収率 74.8%

* 無水塩化メチレンを実施例5で使用したメタノールに置き換えた。

実施例 7

D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸 0.3 g と 7-アミノ-3-[5-(1,3,4-チアジアザリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.34 g を用いて実施例 5 と同様の操作を行えば融点 158~159°C (分解) を示す 7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[2-(1,3,4-チアジアザリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.47 g (収率 71.5%) を得る。

IR (nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775 (ラクタム)
1720 - 1760
(-CON<, -COOH)

D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸の代わりに D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル

酢酸を用いて、上記と同様の操作を行えば融点

123°C (分解) を示す 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[2-(1,3,4-チアジアザリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 (収率 65.4%) を得る。

実施例 8

D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸 0.31 g と 7-アミノ-3-[2-(1-メチル-1,3,4-トリアザリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.39 g を用いて、メタノールの代わりに塩化メチレンを用いる以外は実施例 5 と同様の操作を行えば、7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[2-(1-メチル-1,3,4-トリアザリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.43 g (収率 70%) を得る。

IR (nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (ラクタム)
1720 - 1650
(-CON<, -COOH)

D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸の代わりに表 10 に示す式 [V] の化合物を用いて上記と同様の操作を行えば表 10 に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造は IR と NMR によつて確認した。

以下余白

表 10

式[V]の化合物	目的化合物
<p>D (-) -</p>	<p>D (-) -</p> <p>融点(分解) 147℃, 収率 68.5%</p>
<p>D (-) -</p>	<p>D (-) -</p> <p>融点(分解) 158℃, 収率 74.5%</p>

実施例 9

- (1) D(-)-α-アラニン0.9gを水15mlに溶解し、トリエチルアミン2.05gを加えて水にD(-)-α-アラニンを溶解させ0℃に冷却する。この溶液に4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライド2.3gを15分を要して加え氷冷下で30分反応させ希塩酸を加えて、pHを2.0に調整する。減圧下水を留去し残留物に30mlのアセトンを加え不溶物を浮別する。浮液に2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩1.6gを含むアセトン溶液10mlを加え、析出結晶を浮取し乾燥すれば融点115~118℃(分解)を示すD(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)プロピオン酸のナトリウム塩2.1g(収率78.5%)を得る。

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700, 1680,
1600 ($-\text{OON}^{\ominus}-\text{COO}^{\ominus}$)

- (2) 実施例8と同様の方法でD(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカル

ボニルアミノ)プロピオン酸のナトリウム塩と7-アミノ-3-アセトキシメチル- Δ^5 -セフエム-4-カルボン酸から7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)プロピオンアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^5 -セフエム-4-カルボン酸を得る。得られた生成物をアセトン20mlに溶解させ、これに2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩0.65gを含むアセトン5mlを加える。析出結晶を浮取し乾燥すれば融点195℃(分解)を示す7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)プロピオンアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^5 -セフエム-4-カルボン酸のナトリウム塩1.2g(収率67.7%)を得る。

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (ラクタム)
1710-1660 ($-\text{OON}^{\ominus}-$),
1600 ($-\text{COO}^{\ominus}$)

実施例 10

実施例8と同様の方法で7-アミノ-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸とD(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニル酢酸から融点147~149°C(分解)を示す7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸(収率62.0%)を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765(ラクタム)
1720-1660
(-CON<, -COOH)

上記と同様の方法で、7-アミノ-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸とD(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロ

ν_{NH} 2090

実施例12

7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.57gをpH6.3のリン酸緩衝液10mlに懸濁させ、炭酸水素ナトリウム0.07gを加える。この溶液に1-メチル-5-メルカプト-1,2,3,4-テトラゾール0.12gを加えて溶解させ、希塩酸と炭酸水素ナトリウムでpHを6.5~6.7に保ちながら24時間反応させる。反応後この溶液を冷却し希塩酸でpH5.0に調整する。反応溶液を酢酸エチルで十分洗浄し、水層を分取し希塩酸を加えてpHを1.5にする。析出結晶を濾取し乾燥後酢酸エチルで洗浄すれば、融点163~165°C(分解)を示す7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]- Δ^3 -セ

キシフェニル酢酸から7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸を得た。融点188~190°C(分解)。

実施例11

実施例5と同様の方法でD(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸と7-アミノ-3-アジドメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸から融点185~188°C(分解)を示す7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アジドメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸(収率68.0%)を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775(ラクタム)
1720-1660
(-CON<, -COOH)

フェム-4-カルボン酸0.4g(収率74.5%)を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775(ラクタム)
1720-1660
(-CON<, -COOH)

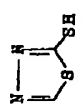
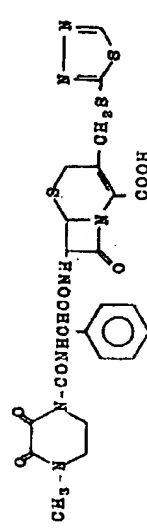

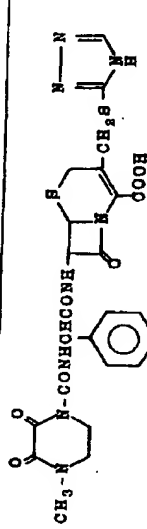
NMR(d_6 -DMF) τ 値:

0.18(1H,d), 0.55(1H,d), 2.64(5H,s),
4.3(1H,q), 4.4(1H,d), 5.0(1H,d), 5.75
(2H,s), 6.05(5H,s), 6.3-6.8(6H),
8.92(3H,t)

上記と同様の方法で7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸又は7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸と表11に示す式(W)の化合物から表11に示す対応する目的化合物を得る。目的化合物はすべてD(-)異性体であり、各々

の構造は IR と NMR によつて確認した。

以下余白

	 融点 (分解) 158 - 159 °C, 収率 78.5 %
	 融点 (分解) 175 - 180 °C, 収率 73.4 %

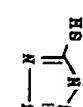
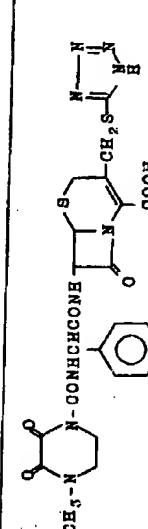
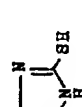
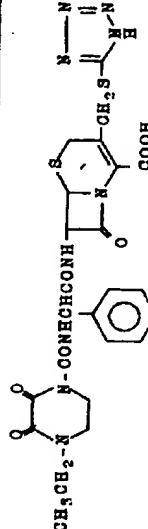
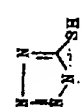
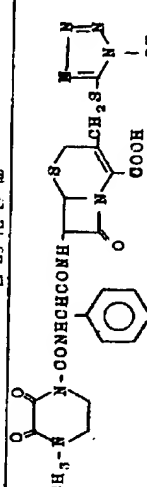
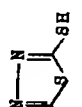
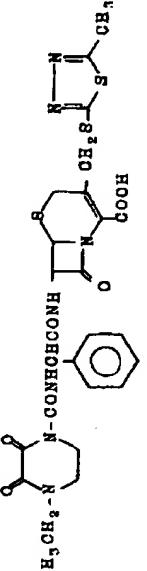
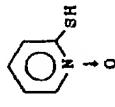
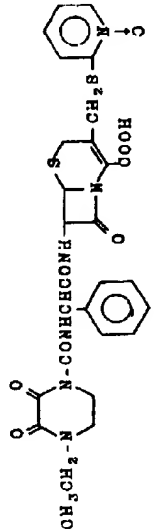
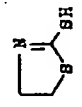
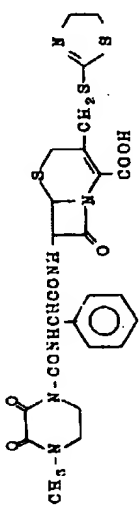
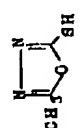
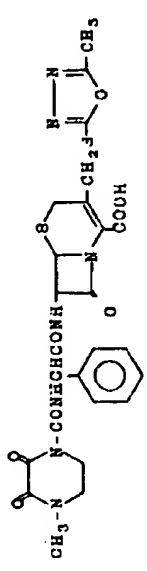
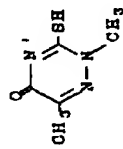
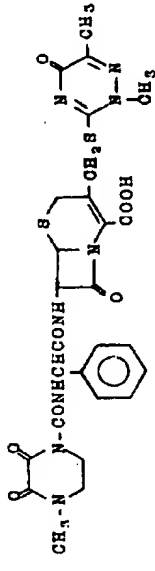
	 融点 (分解) 163 - 165 °C, 収率 72.5 %
	 融点 (分解) 159 - 160 °C, 収率 66 %

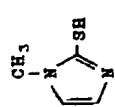
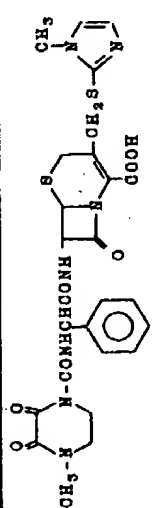

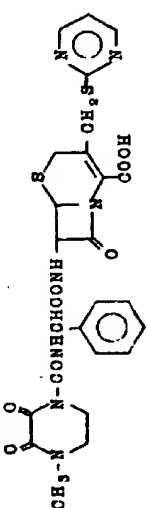
表 11

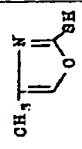
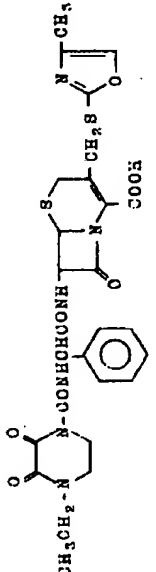
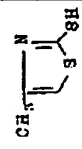
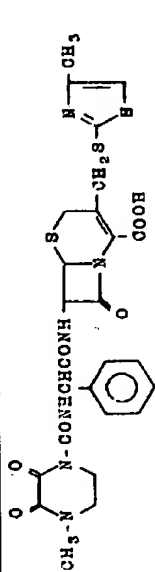
式(II)の化合物	目的化合物
	 融点 (分解) 168 - 170 °C, 収率 83 %
	 融点 (分解) 150 °C, 収率 73.4 %

特開昭57-118588(29)

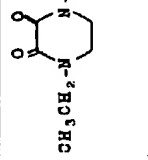
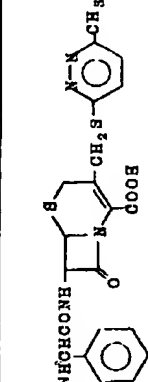
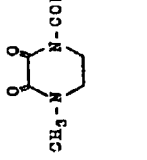
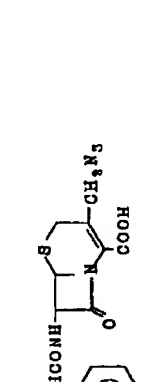
	 熔点 (分解) 177 - 180 °C, 收率 70.3 %
	 熔点 (分解) 180 - 182 °C, 收率 68.7 %

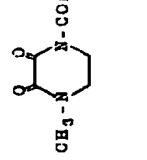
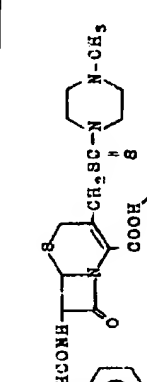
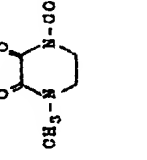
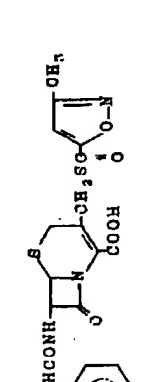
	 熔点 (分解) 128 - 129 °C, 收率 67.7 %
	 熔点 (分解) 95 - 98 °C, 收率 66.6 %

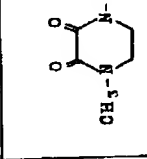
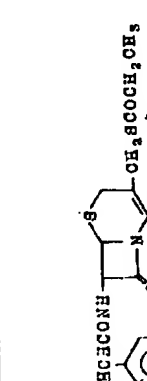
	 熔点 (分解) 182 - 184 °C, 收率 68 %
	 熔点 (分解) 192 - 194 °C, 收率 72.3 %

	 熔点 (分解) 175 - 180 °C, 收率 78.0 %
	 熔点 (分解) 156 - 157 °C, 收率 67.0 %

附圖 57-118588(30)

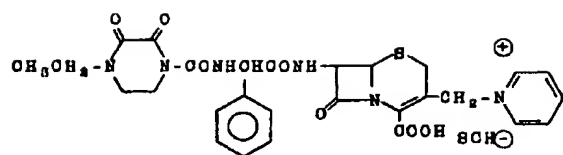
	
	融点(分解) 175-178℃, 収率 63.0%
	
	融点(分解) 185-188℃, 収率 78%

	
	融点(分解) 189℃, 収率 64.6%
	
	融点(分解) 183℃, 収率 69.1%

	
	融点(分解) 181-183℃, 収率 64.3%

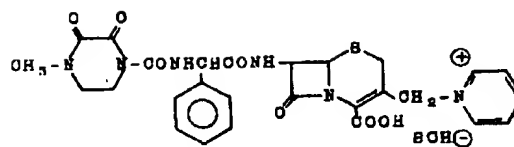
実施例 13

7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-ピリジノメチル-Δ³-セフエム-4-カルボン酸 1.15g を水 10 ml に懸濁させ、これに 0.17g の炭酸水素ナトリウムを加えて溶解させ、ついでピリジン 0.48g およびチオシアン酸カリウム 4.1g を加える。希塩酸と炭酸水素ナトリウムを加えて pH を 6.0~6.5 に保ちながら 60℃ で 5 時間反応させる。反応後水 20 ml を加えて希釈し、クロロホルムで十分洗浄後水層を分取し、この水層に希塩酸を加えて pH を 1.5 にする。析出結晶を濾取し、乾燥後アセトンで洗浄すれば融点 155~160℃ (分解) を示す 7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-ピリジノメチル-Δ³-セフエム-4-カルボン酸ベタインのチオシアン酸塩 1.04g (収率 76.3%) を得る。この構造式を下に示す。



IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (ラクタム)
1720-1660 ($-\text{COON}^{\ominus}$)
 ν_{SOH} 2040

同様の方法で7-[(D)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸とピリジンから融点180~185℃(分解)を示す7-[(D)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-ピリジノメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸ベタインのチオシアン酸塩を得る。(収率82.0%)この構造式を下に示す。



上記2化合物を常法に従つてイオン交換樹脂で処理すれば7-[(D)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-ピペリジノメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸ベタインおよび7-[(D)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-ピリジノメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸ベタインを得る。

実施例14

7-[(D)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[2-ピリジル-1-オキサイド]チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸のナトリウム塩1.59gを無水メタノール85mlに溶解させる。この溶液に無水塩化銅

二銅0.65gを加えこの混合物を室温で15分攪拌しさらに50℃で14時間反応させる。反応後氷冷しながら硫化水素を20分間通じる。不溶物を別し母液を減圧下で濃縮する。残留物に5%の無水炭酸ナトリウム20mlを加え、不溶物を別し母液に希塩酸を加えてpHを6.5に調整する。ついで酢酸エチル10mlずつで3回洗浄し水層を分取し、希塩酸を加えてpHを1.8に調整する。この析出結晶を母液に、減圧下で乾燥後酢酸エチル-クロロホルム混合溶媒(1:1)で洗浄すれば融点162~166℃(分解)を示す7-[(D)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-メトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.40g(収率30.5%)を得る。

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (ラクタム)
1700 ($-\text{COOH}$),
1666 ($-\text{COON}^{\ominus}$)

NMR (d_6 -DMSO) τ 値:

0.13 (1H,d), 0.53 (1H,d),

2.61 (5H,s), 4.31 (1H,q),
4.41 (1H,d), 4.96 (1H,d),
5.82 (2H,s), 6.10 (2H,bs),
6.33 (2H,2H,2H,bs), 6.79
(3H,s), 8.89 (3H,t)

実施例15

D-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸3.2gを無水塩化メチレン20ml、ジメチルホルムアミド5mlに溶解させ、これにN,N-ジメチルアニリン1.33gを加えた。この溶液を-15~-10℃に冷却し、クロル炭酸エチル1.14gを含む無水塩化メチレン5ml溶液を5分間攪拌して、滴下させた。更に上記温度で60分間反応させた。

一方、7-アミノ-3-[(5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒリル)チオメチル)- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸]3.28gを無水アセトニトリル65mlに懸濁させ、N,O-ビス(トリメチルシリル)-アセトアミド3.04gを加え、溶液を得た。この溶液を-20℃に冷却し、これ

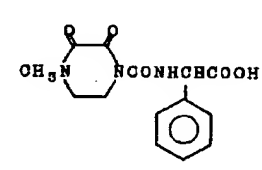
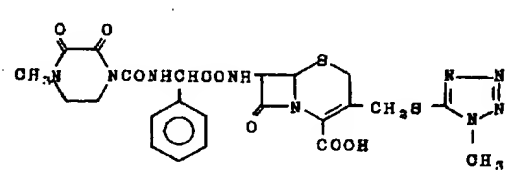
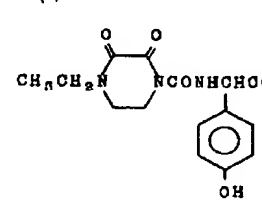
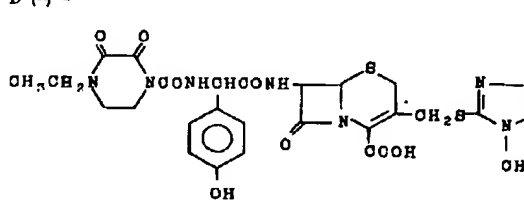
に上記反応混合物を注いだ。続いて、この混液を $-10 \sim -5^{\circ}\text{C}$ で60分間反応させ、更に $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で60分間反応させた。反応後、この反応物にメタノール5mlを加え、不溶物を濾去し、減圧下ろ液を留去した。その残留物を水100ml、酢酸エチル50mlの混合溶媒に溶解させ、炭酸水素ナトリウムを加えてpH7.5~8.0に調整した。その後、水層に酢酸エチル80mlとアセトン20mlを加え、希塩酸を加えてpH1.5に調整する。次に、有機層を分離し、十分に水洗し、減圧下ろ液を酢酸エチル層から留去した。その残留物をアセトン15mlに溶解させ、これに振盪しながら2-プロパノール60mlを加えると、白色結晶が析出した。その析出結晶を濾別し、2-プロパノールで十分に洗浄した。乾燥後7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸5.26g(収率83.6%)を得た。融点

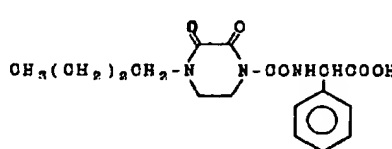
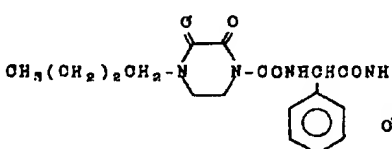
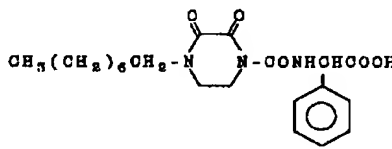
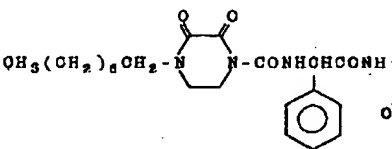
特開昭57-118588(33)
 $163 \sim 165^{\circ}\text{C}$ (分解)。この化合物の構造はIR、NMRによつて確認された。

D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸のナトリウム塩を表12で示される式[II]の化合物の反応性誘導体のそれぞれに置き換える場合は上記に述べた操作と同様に行うと、表12で示されるそれぞれの目的化合物を得た。それぞれの目的化合物の構造はIR、NMRによつて確認された。

以下余白

表 12

式[II]の化合物の反応性誘導体	目的化合物
<p>D(-)-</p> 	<p>D(-)-</p>  <p>融点(分解) $161 \sim 163^{\circ}\text{C}$, 収率85.8%</p>
<p>D(-)-</p> 	<p>D(-)-</p>  <p>融点(分解) $188 \sim 190^{\circ}\text{C}$, 収率75.5%</p>

<p>D (-) -</p> 	<p>D (-) -</p>  <p>融点(分解) 162 - 165℃, 収率 74.0%</p>
<p>D (-) -</p> 	<p>D (-) -</p>  <p>融点(分解) 124 - 128℃, 収率 75.3%</p>

実施例 16

D (-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - フェニル酢酸 3.1 g と 7 - アミノ - 3 - [5 - (1, 2, 3 - トリアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸を使用して、実施例 15 と同様に操作すると 7 - [D (-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1, 2, 3 - トリアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸 4.5 g (収率 76.7%) が得られた。融点 177 ~ 180℃ (分解)。

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (ラクタム)
1703 (-COOH),
1680, 1667 (-CONH<)

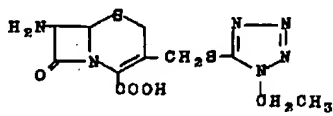
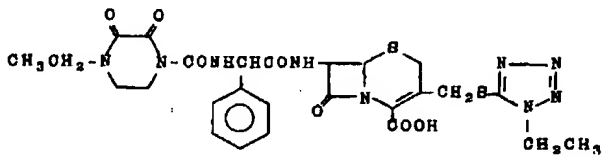
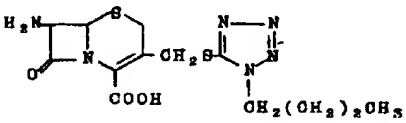
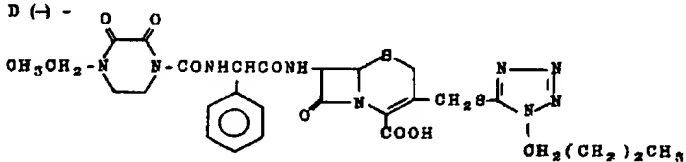
実施例 17

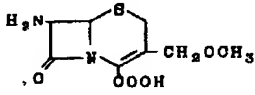
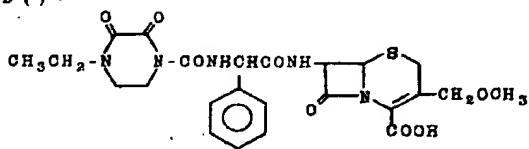
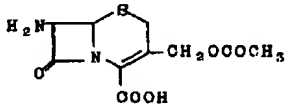
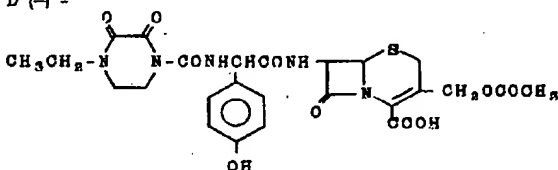
D (-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - p - ヒドロキシフェニル酢酸 1.5 g と 7 - アミノ - 3 - [2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - テアジアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸 1.5 g を使用して、実施例 15 と同様に操作すると 7 - [D (-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - p - ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - テアジアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸 2.3 g (収率 77.7%) が得られた。融点 172 ~ 177℃ (分解)。

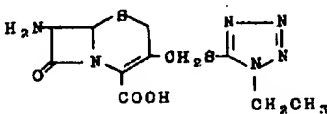
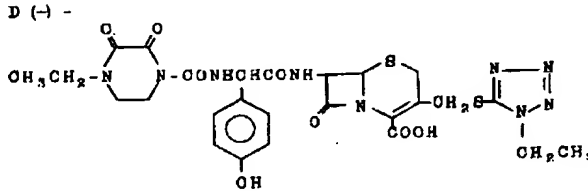
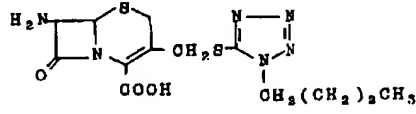
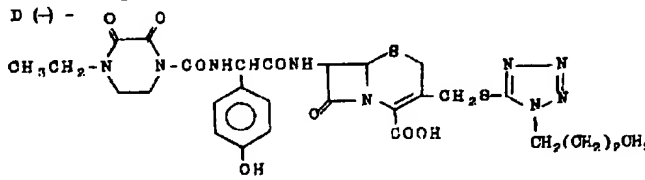
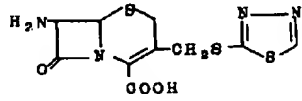
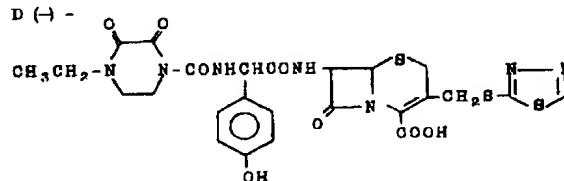
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (ラクタム),
1710 (-COOH),
1685, 1672 (-CONH<)

上記と同様な方法で、D (-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - p - ヒドロキシフェニル酢酸あるいは D (-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - p - ヒドロキシフェニル酢酸として表 13 で示される式 (IV) の化合物から表 13 で示される目的化合物を得た。それぞれの目的化合物の構造は IR、NMR によつて確認された。

表 13

式 [IV] の化合物	目的化合物
	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 171 - 175℃, 収率 72.5%</p>
	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 156 - 160℃, 収率 73.1%</p>

	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 167℃, 収率 82.0%</p>
	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 168 - 174℃, 収率 65.0%</p>

	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 163 - 165℃, 収率 67.4%</p>
	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 159 - 161℃, 収率 68.0%</p>
	<p>D (-) -</p>  <p>融点 (分解) 183 - 185℃, 収率 77.7%</p>

実施例 18

水 80 ml とエタールアセテート 40 ml から成る混合溶媒に 7 - [D (-) - α - アミノフェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸 4.0 g を懸濁させ、これに氷冷下無水炭酸カリウム 1.65 g を溶解させた。

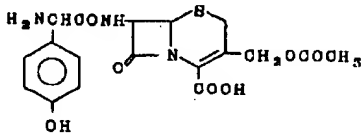
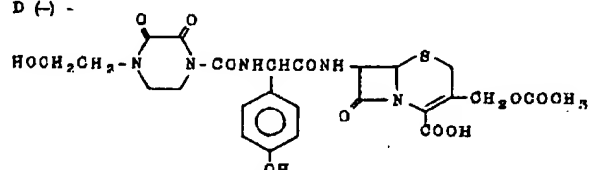
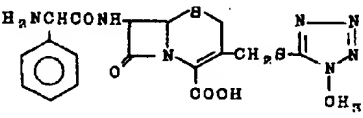
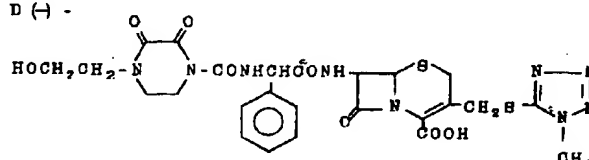
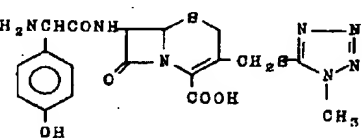
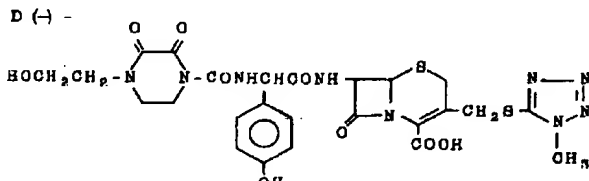
この溶液に、4 - (α - ヒドロキシエチル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルクロライド 7.3 g を 0 ~ 5℃ で 15 分間攪して加え、10 ~ 15℃ で 30 分間反応させた。反応後、水層を分離し、水層にアセトニトリル 100 ml を加えた。その溶液を希塩酸を加えて pH 1.5 に調整し、塩化ナトリウムで飽和させた。その後、アセトニトリル層を分離し、飽和食塩水 30 ml で 2 度洗浄し、減圧乾固させた。その残留物をアセトン 50 ml とエタノール 10 ml から成る混合溶媒に溶解させ、不溶物を分離した。続いて、この溶液にイソプロピルアルコール 100 ml を加え、2/3 の液量になるまで減圧濃縮した。その析出物を分別し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥後、7 -

[D (-) - α - (4 - (β - ヒドロキシエチル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸 4.5 g (収率 76.3%) を得た。融点 142 ~ 144℃ (分解)。
IR (KBr) cm⁻¹ : ν_{C=O} 1770 (ラクタム), 1708 (-COOH), 1680, 1665 (-CON<)

7 - [D (-) - α - アミノフェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸の代わりに表 14 で示される式 [I] の化合物を使用する以外は上記で述べた操作と同様に行うと、表 14 で示されるそれぞれの目的化合物を得た。これらの目的化合物の構造は IR、NMR で確認された。

以下余白

表 14

式(II)の化合物	目的化合物
	<p>D(-)-</p>  <p>融点(分解) 153-157℃, 収率 62.0%</p>
	<p>D(-)-</p>  <p>融点(分解) 141-145℃, 収率 64.6%</p>
	<p>D(-)-</p>  <p>融点(分解) 170-173℃, 収率 58.0%</p>

実施例 19

- (1) D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニル酢酸 0.63 g を無水均化メチレン 10 ml に溶解させ、これにオキサリルクロライド 0.5 g を加え、N,N-ジメチルホルムアミドを滴下した。そしてこの混合液を室温で 30 分間反応させた。反応後、溶媒を減圧下留去し、残留物を無水ベンゼンで洗浄して、D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセチルクロライド 0.6 g (収率 88.8%) を得た。融点 112~116℃ (分解)。

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH} 3280

$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1695

- (2) 無水メタノール 6 ml に 7-アミノセファロsporin 酸 0.27 g を懸濁させ、トリエチルアミン 0.24 g を加え、-40℃ に冷却した。この溶液に D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセチルクロライド 0.34 g を含む無水均化メチレン 5 ml の溶液を加え、反応液の温度を 1 時間を要して室温にまで次第に上昇させた。反応後、溶媒を減圧下に留去し、残留物に水 20 ml を加え、酢酸エチル 5 ml で 2 回洗浄した。次に、水層に酢酸エチル 20 ml を加え、振盪しながら 2 N-塩酸を加えて、pH 1.5 に調整した。続いて、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。更に、溶媒を減圧下に留去し、7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 4.53 g (収率 79.0%) を得た。融点 165~166℃ (分解)。

上記と同様な方法で、D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセチルクロライドと 7-アミノセファロsporin 酸から 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 4.53 g (収率 79.0%) を得た。融点 165~166℃ (分解)。

上記と同様な方法で、D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセチルクロライドと 7-アミノセファロsporin 酸から 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 4.53 g (収率 79.0%) を得た。融点 165~166℃ (分解)。

1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸を得た。融点168~174℃(分解)、収率72.3%。

実施例20

D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸と7-アミノ-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸を使用して、実施例15と同様な操作を行い、7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸を得た。融点175~180℃(分解)、収率68.0%。

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH_2} 3450, 3350
 ν_{CONH} 3000,
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1710, 1670

上記と同様な方法で、D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル

アミノ)-p-ヒドロキシフェニル酢酸と7-アミノ-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸から7-(D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸を得た。融点178~182℃(分解)、収率65.0%。

実施例21

(1) 塩化メチレン15mlにD(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸0.32gを溶解させ、N-メチルモルホリン0.1gを加え、-20℃に冷却した。これに塩化メチレン2mlにエチルクロロカルボネート0.1gを溶解させた液を加え、-10~-20℃で一時間反応させた。つづいて、この反応液に、塩化メチレン5mlに7-アミノ-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル0.44gを溶解させた液を-20℃

で滴下した。滴下後、この溶液を-10~-20℃で1.5時間反応させ、室温まで上昇させた。次に、溶液を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル15mlに溶解させ、水10ml、5% (重量/重量)炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その後、溶液を減圧下に留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム)で精製し、7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸0.53g(収率71.6%)を得た。融点120~125℃(分解)。

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH_2} 3480, 3380
 ν_{CONH} 3300,
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1718, 1680

NMR (CDCl_3) τ 値:

-0.1 (1H, d), 2.05 (1H, d),
 2.64 (15H, bs), 3.19 (1H, s),

4.20 (2H, m), 4.86 (1H, d),
 5.20 (2H, s), 5.25 (2H, bs),
 6.1 (2H, m), 6.3-6.9 (6H, m),
 8.9 (3H, t)

(2) アニソール5mlに7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル0.2gを溶解させ、氷冷しながらトリフルオロ酢酸5mlを加え、30分間反応させた。反応後、溶液を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル15mlに溶解させ、水10mlを加え、更に攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを加えてpHを7.5に調整した。次に、水層を分離し、酢酸エチル20mlを加え、2N-塩酸を加えてpHを2.0に調整した。そして、有機層を分離し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。そして溶液を減圧下に留去し、結晶を析出させ、析出物を分別し、7-アミノ-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸0.53g(収率71.6%)を得た。融点120~125℃(分解)。

(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.13g(収率83.8%)を得た。融点175~180°C(分解)。

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{NH_2} 3450, 3350

ν_{CONH_2} 3300

$\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1710, 1670

NMR(d_6 -DMSO) τ 値:

0.15 (1H, d), 0.55 (1H, d),
2.60 (5H, b), 3.47 (2H, e),
4.28 (2H, m), 4.95 (1H, d),
5.25 (2H, q), 6.10 (2H, m),
6.25-6.90 (6H, m), 8.9 (3H, t)

実施例22

(1) 無水塩化メチレン15mlにD(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸0.32gを溶解させ、N-メチルホルホルン0.1gを加えた。更にこの溶液を-20°Cに冷却させ、塩化メチ

レン1mlにエチルクロロカルボネート0.11gを溶解させた液を加え、-10~-20°Cで1時間反応させた。続いて、この溶液に、塩化メチレン5mlに7-アミノ-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸の β , β , β -トリクロロエチルエステル0.46gを溶解させた液を-20°Cで滴下した。滴下後、この混合溶液を-10~-20°Cで1時間、続いて室温で30分間反応させた。反応後、溶液を減圧下留去し、残留物を5% (重量/重量) 炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その後、溶液を減圧下に留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ベンゼン-酢酸エチル)で精製し、7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-フエニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフエム-

4-カルボン酸の β , β , β -トリクロロエチルエステル0.53g(収率69.6%)を得た。

融点125~135°C(分解)。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1715, 1680

(2) 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸の β , β , β -トリクロロエチルエステル0.5gの溶液に亜鉛末0.5g、酢酸0.5mlを加え、1.5時間反応させた。反応後、反応溶液をセライト伊過をし、が液より溶液を減圧下に留去し、残留物を水15mlに溶解させ、2N-塩酸を加えてpH 1.5に調整し、結晶を析出させた。析出物を分別し、乾燥させ、酢酸エチルで洗浄し、7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]- Δ^3 -

-セフエム-4-カルボン酸を得た。融点163~165°C(分解)、収率82.1%。

実施例23

塩化メチレン5mlとクロル炭酸トリクロルメチル0.33gの混液を-20°Cに冷却し、ジメチルホルムアミド0.41mlを加えたのち、20分間を攪して室温まで昇温し、さらに室温で15分間反応させる。ついでこれに-10°CでD(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフエニル酢酸のカリウム塩1.0gを添加し、5~10°Cで1.5時間反応後、-50°Cに冷却する。一方、7-アミノ-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.73gを塩化メチレン8mlに懸濁させ、トリメチルシリルクロリド0.61gを加え、ついで-10°Cでトリエチルアミン0.54gを滴下し、さらに室温で20分間反応させる。この反応液を前記した反応液に加え、-50~-30°Cで30分間反応後徐々に0°Cまで昇温し、5mlの水の中へ導入する。炭酸水素ナトリウム

水溶液を加えて、pHを5.0となし、水層を分取する。水層にアセトニトリル8mlを加え、2M-塩酸を滴下してpH1.5に調整し、飽和に達するまで食塩を加え分液してくるアセトニトリル層を分取し、飽和食塩水2mlで洗浄後、減圧下に乾固する。残留物にアセトン2mlとイソプロパノール6mlを加えて溶解させ、微量の不溶物を分別したのち、減圧下に半量まで濃縮し、析出結晶を採取すれば、分解点168~174℃を示す7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸1.2g(収率75.9%)を得る。

実施例24

塩化メチレン5mlとジメチルホルムアミド0.92mlの混液にオキシン塩化リン0.50gを加え、室温で30分間攪拌後-20℃に冷却し、D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニル

特開昭57-118588(40)

酢酸1.0gを添加し、ついで同温度でピリジン0.23gを加え、徐々に昇温し、5~10℃で1.5時間反応させる。この溶液を-50℃に冷却する。一方7-アミノ-3-アセトキシメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸0.81gを塩化メチレン10mlに懸濁させ、トリメチルシリルクロリド0.68gを加え、ついで-10℃でトリエチルアミン0.60gを滴下し、さらに室温で20分間反応させる。この反応液を前記した反応液に加え、-50~-30℃で30分間反応後、徐々に0℃まで昇温した後、実施例23と同様に処理すれば、分解点168~174℃を示す7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸1.3g(収率73.9%)を得る。

第1頁の続き

特許法第30条第1項適用

- (2) 1975年12月5日フランス共和国特許公開第2269937号公報にて公開
- (3) 1975年11月10日デンマーク王国特許公開明細書第1975-2019号にて公開
- (4) 1975年11月10日フィンランド共和国特許公開明細書第751340号にて公開
- (5) 1975年12月31日ベルギー王国特許公開第828692号、セントラル・パテント・インデックス・ウィークW-47号に掲載
- (6) 1976年1月6日ベルギー王国特許公開第828692号、セントラル・パテント・インデックス・ウィークW-48号に掲載
- (7) 昭和50年11月27日日本国特開昭50年第148378号にて公開
- (8) 昭和50年11月27日日本国特開昭50年第148380号にて公開
- (9) 昭和50年12月6日日本国特開昭50年第151891号にて公開
- (10) 1975年11月9日南アフリカ共和国特許公開明細書第75/2917号にて公開

- (11) 1975年11月3日ベルギー王国特許公告明細書第868692号にて公告
- (12) 1975年12月23日スウェーデン王国特許公開明細書第7505392-6号にて公開
- (13) 1975年11月3日ベルギー王国特許公開明細書第828692号にて公開

⑦発明者 保田隆

富山県射水郡小杉町太閤山10-3
県営住宅47-106

⑧発明者 児玉寛

富山市清水町6-3-15